

Aus der 3. Medizinischen Klinik des Städtischen Krankenhauses
München-Neuperlach

Chefarzt: Professor Dr. med. P. Dieterle

Wechselwirkungen zwischen Diabetes Mellitus
und Schilddrüsenfunktion

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Bernhard Reichl
aus

München

Jahr

1976

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der 3. Medizinischen Klinik des Städtischen Krankenhauses München-Neuperlach

Chefarzt: Professor Dr. med. P. Dieterle

WECHSELWIRKUNGEN ZWISCHEN DIABETES MELLITUS UND
SCHILDDRÜSENFUNKTION

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Bernhard Reichl

aus
München

Jahr

1976



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatte: Professor Dr. med. P. Dieterle

Mitberichterstatte: Professor Dr. med. E. Buchborn

Dekan: Professor Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Juni 1977

Herrn Professor Dr. P. Dieterle danke ich
für die Überlassung des Themas.

Darüberhinaus möchte ich mit Dankbarkeit
die Bereitschaft meines Doktorvaters zur
Diskussion und Unterstützung bei der
wissenschaftlichen Abhandlung dieses
Themas hervorheben.

INHALTSVERZEICHNIS

Liste der Abkürzungen

Liste der Normalbereiche

I. Einleitung	1
II. Material und Methodik	5
III. Eigene Ergebnisse	
1. Schilddrüsenhormonspiegel im Serum bei manifestem und latentem Diabetes mellitus	10
2. Doppelerkrankungen	13
3. Einfluß des Lebensalters manifester Diabetiker auf den Schilddrüsen- hormonspiegel im Serum	17
4. Einfluß des Gewichtes manifester Diabetiker auf den Schilddrüsen- hormonspiegel im Serum	20
5. Einfluß der Diabetesdauer auf den Schilddrüsenhormonspiegel im Serum	23
6. Einfluß der diabetischen Komplika- tionen auf den Schilddrüsenhormon- spiegel im Serum	24
7. Einfluß der Diabetestherapie auf den Schilddrüsenhormonspiegel im Serum	26
IV. Diskussion	29
V. Zusammenfassung	41
VI. Literaturverzeichnis	43

Liste der Abkürzungen

PBJ	protein bound iodine
TBG	Thyroxinbindendes Globulin
TSH	Thyroid stimulating hormone
TRH	Thyrotropin releasing hormone
FT ₄	Freies Thyroxin
T ₃	T ₃ -in vitro-Test
T ₄	Thyroxin-Jod
HERT	Hyperthyreose
HOT	Hypothyreose
oGTT	oraler Glukose-Toleranz-Test
Pp-BZ	postprandialer Blutzucker
p	Signifikanzwahrscheinlichkeit
$\bar{x}$	Mittelwert
$s_{\bar{x}}$	mittlerer Fehler des Mittelwertes
n	Anzahl der Patienten
BKS	Blutkörperchensenkung

Liste der Normalbereiche

postprandialer Blutzucker	≤ 160 mg %
T ₃ -in vitro-Test	25,0-35,0 %
	25,7-36,7 %
Thyroxin-Jod	3,2-7,5 µg%
	2,5-6,0 µg%
	5,0-12,0 µg%
	4,1-11,8 µg%
Freies Thyroxin	1,4-2,6 ng%
Cholesterin	120-260 mg%
TSH	0 - 10 µU/ml Serum

I. Einleitung

Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels bei Schilddrüsenerkrankungen sind seit langem bekannt. Insbesondere Houssay, der den Begriff des "metathyreoidalen Diabetes" prägte, konnte durch seine Untersuchungen an teilpankreatektomierten Tieren den Einfluß der Schilddrüse auf den Kohlenhydratstoffwechsel deutlich machen.

Über mögliche Auswirkungen eines Diabetes auf die Schilddrüsenfunktion gibt es dagegen bedeutend weniger und unterschiedliche Mitteilungen. Mit der Einführung neuer immunologischer Techniken, die z.B. den Nachweis von Antikörpern gegen thyreoidales Cytoplasma und Thyreoglobulin ermöglichten, wurde aber die Diskussion um eine gemeinsame pathogenetische Ursache von Diabetes mellitus und Erkrankungen der Schilddrüse neu belebt. Verschiedene Autoren berichteten über ein gehäuftes Auftreten thyreoidaler Antikörper bei Diabetes mellitus (Pettit et al., 1961; Landing et al., 1963; Moore et al., 1963; Maret u. Berthaux, 1965; Simkins, 1968; Goldstein, 1970, Irvine et al., 1970; Nerup u. Binder, 1973).

Die Aussagen über das Verhalten des proteingebundenen Jods (PBJ) bei Diabetes mellitus sind nicht einheitlich. Bibergeil et al. (1967) fanden bei 106 mit Diät oder Insulin behandelten Diabetikern in 92 Fällen normale PBJ-Werte, bei 13 Patienten lag das PBJ über und bei einem Patienten unterhalb des Normbereiches. Unter 290 Diabetikern, die nicht nach Therapieform bzw. Schwere der Erkrankung aufgegliedert worden waren, beobachteten Schieche u. Reistel (1969) viermal einen erniedrigten und vierundzwanzigmal einen erhöhten PBJ-Wert, ohne Symptome einer Hypo- bzw. Hyperthyreose feststellen zu können.

Bei insulinpflichtigem Diabetes fanden Danowski (1962) und Inada et al. (1973) ein normales PBJ;

Rose (1962) sah bei schwerem insulinpflichtigem Diabetes eine Herabsetzung des proteingebundenen Jods und des Thyroxinverbrauchs; beide Werte normalisierten sich nach Insulingaben.

Bei nicht insulinpflichtigem Diabetes lagen die PBJ-Werte im Normalbereich (Felts et al., 1959; Rose, 1962; Inada et al., 1973).

Serif u. Sihotang (1962) beobachteten bei alloxan-diabetischen Ratten eine herabgesetzte Radiojodaufnahme. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Bibergeil et al. (1967), als sie bei diabetischen Patienten eine signifikant niedrigere Radiojodaufnahme als beim Normalkollektiv beobachteten.

Die antithyreoidale und strumigene Wirkung gewisser Sulfonylharnstoffe, insbesondere des Carbutamid, war in groben Zügen schon zum Zeitpunkt ihrer Einführung in die Diabetestherapie bekannt (Achelis u. Hardebeck, 1955). Im Tierversuch wurden nach Verabreichung hoher Dosen von Carbutamid ein Anstieg des Schilddrüsengewichtes (Miller u. Dulin, 1956; Brown u. Salomon, 1958) und im histologischen Bild Zeichen einer Überfunktion festgestellt (Achelis u. Hardebeck, 1955). Außerdem waren der Jodgehalt und die Radiojodaufnahme vermindert. (Brown u. Salomon, 1958).

Auch beim Menschen wurde die antithyreoidale Wirkung von Carbutamid beschrieben. Eine Depression der Radiojodaufnahme der Schilddrüse (Brown u. Salomon, 1956; McGavack et al., 1957) und eine Verminderung des proteingebundenen Jods im Serum (McGavack et al., 1956, 1957) trugen neben der strumigenen Wirkung dazu bei, von einer weiteren Verwendung des Carbutamid als orales Antidiabetikum abzusehen.

Seit 1957 waren Tolbutamid und Chlorpropamid die am meisten verwendeten Sulfonylharnstoffe in der Therapie des Erwachsenenidiabetes. Zwar beobachteten Skinner et al. (1959) und Hamwi et al. (1959) nach mehrwöchiger Chlorpropamidmedikation eine leichte, nicht signifi-

kante Erniedrigung des PBJ im Serum, aber es waren weder klinische Symptome einer Hypothyreose noch eine Vergrößerung der Schilddrüse nachzuweisen.

Bei Einhaltung der üblichen Dosierung (bis zu 2 Gramm täglich) war eine thyreostatische Wirkung des Tolbutamid nicht nachweisbar (Renold et al., 1956; Fajans et al., 1956; McGavack et al., 1956, 1957; Seegers et al., 1957; Stötter u. Creutzfeld, 1956; Nikkilä, 1960; Hershman u. Konerding, 1968).

Tolbutamid und Chlorpropamid führten zwar zu einer Herabsetzung des PBJ im Serum (Hamwi et al., 1959; Hunton et al., 1965; Portioli u. Rocchi, 1969; Skinner et al., 1959), aber auch nach langjähriger Verabreichung beeinträchtigten sie die Schilddrüsenfunktion nicht (Beaser, 1964; Cervantes-Amezcuca et al., 1967; Balodimos et al., 1966; Bibergeil et al., 1967; Burke et al., 1967; Bewsher et al., 1968). Lediglich Hunton et al. (1965) fanden unter 220 mit Chlorpropamid oder Tolbutamid behandelten Diabetikern in 13,6 % eine Hypothyreose im Vergleich zu 3,6 % in der Kontrollgruppe. Zur Diagnose einer Hypothyreose hatten sie sich aber hauptsächlich auf einen erniedrigten PBJ-Wert gestützt.

Inada et al. (1973) und Slavnov et al. (1974) befaßten sich in den letzten Jahren erneut mit diesem Problem und wiesen darauf hin, daß Sulfonylharnstoffe die Bindungsverhältnisse von Schilddrüsenhormon an die Serumproteine verändern.

In dieser Arbeit wurden die Schilddrüsenhormonparameter von Diabetikern, die in den Jahren 1972 bis 1975 im Städtischen Krankenhaus München-Neuperlach an der 3. Medizinischen Klinik behandelt worden waren, unter verschiedenen Gesichtspunkten zusammengefaßt und ausgewertet. Es sollte geprüft werden, ob ein Diabetes mellitus die Schilddrüsenfunktion beeinflusst, soweit dies an Hand des T_3 -in vitro-Testes und der Bestimmung Thyroxin-Jod im Serum festgestellt werden kann.

Außerdem sollte untersucht werden, ob die verschiedenen Arten der Diabetestherapie die Werte des peripheren Schilddrüsenhormonspiegels beeinflussen.

II. Material und Methodik

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Krankenblätter von 625 manifesten und 325 latenten Diabetikern ausgewertet. Hinzugezogen wurden außerdem die Daten von 42 hyperthyreoten und 51 hypothyreoten Patienten. Da kein Normalkollektiv zur Verfügung stand, wurden 45 Patienten mit sog. euthyreoter Struma als Vergleichskollektiv verwendet, die nicht wegen einer Schilddrüsenerkrankung stationär aufgenommen worden waren. Zum Zeitpunkt der Schilddrüsenhormonbestimmung hatten sie weder Thyreostatika erhalten, noch waren sie mit Schilddrüsenhormonen substituiert worden. Bei keinem Patienten des Vergleichskollektivs war eine Strumektomie vorgenommen worden und bei keinem hatte ein latenter oder manifester Diabetes bestanden.

Gliederung der Diabetiker: Männer Frauen Gesamt

Erwachsenendiabetes manif.:	219	396	615
Erwachsenendiabetes latent:	158	162	320
Juveniler Diabetes:	7	8	15
	384	566	950

Gliederung der hyperthyreoten
Patienten:

Hyperthyreose:	2	33	35
Hyperthyreosis factitia:	-	1	1
Kompensiert.autonom.Adenom:	-	2	2
Dekompens.autonom.Adenom:	1	1	2
T ₃ -Thyreotoxikose:	-	2	2
	3	39	42

Gliederung der hypothyreoten

Patienten:	Männer	Frauen	Gesamt
Primäre Hypothyreose:	6	43	49
Sekundäre Hypothyreose:	-	2	2
	6	45	51

Gliederung des Vergleichs- kollektivs:

Struma diffusa:	4	41	45
Struma nodosa:	-	7	7
	4	48	52

Diese Untersuchung faßte den asymptomatischen und latenten Diabetes des WHO-Komitees (Butterfield et al., 1965) unter dem Begriff "latenter Diabetes" zusammen, da die Feststellung eines latenten Diabetes im Sinne der Definition des WHO-Komitees eine Reihe von diagnostischen Problemen mit sich bringt und ein Wechsel zwischen diesen beiden Stadien im Lebensablauf sicher die Regel ist (Mehnert u. Förster, 1970; Schöffling, 1972). Prinzipielle Probleme wirft auch die Bedeutung des Cortison-Glukose-Toleranztestes auf. Fajans u. Conn (1954) konnten zeigen, daß es unter Cortisonbelastung möglich ist, diskrete Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels schon nachzuweisen, ehe sie durch den oGTT zu erkennen sind. Beide Autoren sahen bei Personen mit hereditärer Diabetesbelastung und normalem oGTT einen positiven Cortison-Glukose-Toleranztest in 26 %, aber nur in 4 % bei unbelasteten Personen. Diese Ergebnisse konnten von anderen Autoren nicht bestätigt werden (West, 1960; Oberdisse et al., 1962).

Als latenter Diabetes sollte also hier jener Zustand gelten, bei dem der Nüchtern-Blutzucker Werte unter 130 mg % (kapillär) aufweist, bei dem aber gleichzeitig mit Hilfe des oGTT eine Kohlenhydratstoffwechselstörung nachweisbar ist. Die orale Glukosebelastung wurde als pathologisch bewertet, wenn die Glukose im Kapillarblut nach 60 Minuten auf über 200 mg %, nach 120 Minuten über 140 mg % und nach 180 Minuten über 110 mg % erhöht war; nach Verabreichung von 100 g Glukose in 400 ml Tee oder Wasser.

In die Gruppe der manifesten Diabetiker wurden Patienten aufgenommen mit pathologischem oGTT, einem Nüchtern-Blutzucker über 130 mg %, einem postprandialen Blutzuckerwert über 160 mg % und den typischen diabetischen Symptomen Polyurie, Polydipsie, Glukosurie und Gewichtsabnahme (soweit aus den anamnestischen Angaben in den Krankenblättern eruierbar).

Manifeste und latente Diabetiker wurden außerdem nach ihrem Alter bei Manifestation der Erkrankung in juvenile und Erwachsenenenddiabetiker unterteilt, mit dem 25. Lebensjahr als Grenze.

Die Schilddrüsenfunktionsdiagnostik war bei Diabetikern und Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen nach folgenden Methoden durchgeführt worden:

1. Der Schilddrüsenhormonspiegel im Serum war erfasst worden durch Bestimmung des Gesamtthyroxin-Jods im Serum mittels kompetitiver Protein-Bindungsanalyse nach Murphy u. Pattee (1964).
2. Die prozentuale Bindung der Schilddrüsenhormone an die Trägerproteine im Serum, vor allem an das thyroxinbindende Globulin (TBG), war mit Hilfe des T_3 -in vitro-Testes durch Dextrangelfiltration ermittelt worden (Landgraf, 1966; Scriba et al., 1967, 1966; Richter et al., 1967).

Die Schilddrüsenhormonparameter waren in den Jahren 1972 bis 1975 an vier verschiedenen Instituten bestimmt worden. Daraus resultierten vier verschiedene Normalbereiche und es ergab sich bei der statistischen Auswertung eine große Aufsplitterung des Krankengutes und eine Minderung der Aussagekraft mancher Mittelwerte.

Die vier verschiedenen Normalbereiche seien kurz angeführt:

	Thyroxin- Jod ($\mu\text{g}/100\text{ml}$)	T_3 -in vitro -Test (%)
Städt. Krankenhaus Harlaching:	3,2 - 7,5	--
bioscientia, Ingelheim:	5,0 - 12,0	25,7-36,7
Klinisch-chem. Institut Herzog/Eberhagen	2,5 - 6,0	25,0-35,0
Städt. Krankenhaus Neuperlach:	4,1 - 11,8	25,0-35,0.

Die Werte des T_3 -in vitro-Testes und der Thyroxin-Jod-Bestimmungen werden verfälscht durch Konzentrationsänderungen der Transportproteine im Serum und durch Medikamente, die die Schilddrüsenhormone von den Transportproteinen verdrängen (Scriba, 1971). Deshalb wurden Patienten mit nephrotischem Syndrom, Hepatitis, Leberzirrhose, akuter intermittierender Porphyrie und einer Schwangerschaft nicht berücksichtigt. Unberücksichtigt bei der statistischen Auswertung blieben ferner Patientinnen, die Ovulationshemmer einnahmen und Patienten, denen zum Zeitpunkt der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik eines der folgenden Medikamente verabreicht worden war: Sulfonamide, Salizylate, Dicumarole, Diphenylhydantoin, Androgene oder Östrogene.

Eine Dysproteinämie wurde in allen Fällen durch Kontrolle von BKS, Elektrophorese, Gesamteiweiß und Gesamtcholesterin ausgeschlossen.

Der Blutzucker war mit der Glukoseoxydase-Peroxydase-Methode bestimmt worden nach Abnahme von Kapillarblut.

Die radioimmunologische Bestimmung des Plasmaspiegels von TSH war vor und 30 Minuten nach intravenöser Applikation von 200 TRH erfolgt (Pickardt et al., 1972).

Die statistische Auswertung wurde mit dem t-Test durchgeführt. Berechnet wurden arithmetischer Mittelwert $\bar{x}$, Standardabweichung s und der mittlere Fehler des Mittelwertes $s_{\bar{x}}$.

Die Signifikanzstufen wurden folgendermaßen festgelegt: - kein signifikanter Unterschied:

Irrtumswahrscheinlichkeit $> 5\%$; $p > 0,05$

- signifikanter Unterschied:

Irrtumswahrscheinlichkeit $\leq 5\%$; $p \leq 0,05$

- hochsignifikanter Unterschied:

Irrtumswahrscheinlichkeit $\leq 1\%$; $p \leq 0,01$.

III. Eigene Ergebnisse

1. Schilddrüsenhormonspiegel im Serum bei manifestem und latentem Diabetes mellitus:

Das Gesamtkollektiv der 625 manifesten Diabetiker setzte sich zusammen aus 615 Patienten mit Erwachsenenenddiabetes und 10 Patienten mit juvenilem Diabetes. 320 Patienten wiesen eine leichte Kohlenhydratstoffwechselstörung im Sinne eines latenten Diabetes auf, wobei 315 Personen zum Zeitpunkt des Auftretens dieser Störung älter als 25 Jahre gewesen waren.

Über den Einfluß eines juvenilen und somit insulinpflichtigen Diabetes auf die Schilddrüsenfunktion können keine detaillierten Angaben gemacht werden, da Patientenzahl und Zahl der Schilddrüsenhormonbestimmungen für eine statistische Auswertung zu klein waren. Bei 5 Patienten mit juvenilem Diabetes war das Thyroxin-Jod bestimmt und der T_3 -in-vitro-Test durchgeführt worden, dabei lagen alle Werte im Normbereich. Bei den übrigen Patienten war eine Hyper- bzw. Hypothyreose auf Grund der fehlenden klinischen Symptomatik ausgeschlossen worden. Die folgenden Angaben und Berechnungen betreffen also ausschließlich Erwachsenenenddiabetiker.

Bei 390 Patienten war ein manifester Diabetes zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bereits bekannt gewesen, bei den restlichen 225 Personen war er während des Krankenhausaufenthaltes festgestellt worden. 5 Patienten waren mit einem hypoglykämischen Schock, 13 mit einem diabetischen Koma aufgenommen worden.

Die vier verschiedenen Normalbereiche für Thyroxin-Jod und die beiden unterschiedlichen

Normalbereiche des T_3 -in vitro-Testes führten zu einer Aufsplitterung des ausgewerteten Krankengutes und teilweise zu Mittelwerten, die keine einheitliche Tendenz erkennen ließen.

So lag der Mittelwert aller Thyroxin-Jod-Bestimmungen, die bei "bioscientia" durchgeführt worden waren (Normalbereich 2,5-6,0 $\mu\text{g}\%$), bei den manifesten Diabetikern hochsignifikant höher als der entsprechende Wert bei den latenten Diabetikern und den Vergleichspersonen (Tab. 1).

Die Mittelwerte der Thyroxin-Jod-Bestimmungen, die im Hause durchgeführt worden waren (Normalbereich 4,1-11,8 $\mu\text{g}\%$), unterschieden sich dagegen bei manifesten, latenten Diabetikern und Vergleichskollektiv nicht signifikant.

Auch ein Vergleich der T_3 -in vitro-Bestimmungen bei manifesten Diabetikern, latenten Diabetikern und Vergleichspersonen erbrachte keine signifikanten Unterschiede.

Normal- bereiche:	Manifester Diabetes	Latenter Diabetes	Vergleichs- kollektiv
Thyrox.-Jod ($\mu\text{g}\%$)	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}} (n)$	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}} (n)$	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}} (n)$
(3,2- 7,5)	5,7 $\pm$ 0,8(13)	3,9 $\pm$ 0,4(10)	
(2,5- 6,0)	4,6 $\pm$ 0,1(89)	3,5 $\pm$ 0,2(31)	3,7 $\pm$ 0,2(13)
(5,0-12,0)	5,9 $\pm$ 0,3(14)	7,8 $\pm$ 1,1(7)	
(4,1-11,8)	7,8 $\pm$ 0,1(90)	7,4 $\pm$ 0,4(43)	7,9 $\pm$ 0,3(14)
T ₃ -in vitro (%)			
(25,7-36,7)	30,1 $\pm$ 1,3(14)	30,3 $\pm$ 0,7(13)	
(25,0-35,0)	29,5 $\pm$ 0,4(161)	30,0 $\pm$ 0,4(73)	29,7 $\pm$ 0,7(26)
Signifikanzberechnung:			
(2,5- 6,0)	4,6 $\pm$ 0,1(89)	3,5 $\pm$ 0,2(31)	3,7 $\pm$ 0,2(13)
	———— p < 0,001 ———		
	————— p < 0,01 —————		
Die übrigen Mittelwerte unterschieden sich nicht signifikant.			
<u>Tabelle 1:</u> Schilddrüsenhormonwerte ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) bei mani- festem Diabetes, latentem Diabetes und Vergleichs- kollektiv. In Klammern ist die Zahl der Personen angegeben. Beachte die verschiedenen Normalbereiche für Thyroxin und T ₃ -in vitro!			

2. Doppelerkrankungen:

Unter den 615 Diabetikern trat bei 8 Patienten eine Hyperthyreose auf (Tab. 2), das ergab eine Häufigkeit von 1,2 %. In allen Fällen waren Frauen von der Doppelerkrankung betroffen. Bei 5 Patientinnen ging der Diabetes der Hyperthyreose voraus, in einem Fall traten beide Erkrankungen etwa gleichzeitig auf und bei zwei Patientinnen konnte aus den anamnestischen Angaben nicht auf die Ersterkrankung geschlossen werden.

Bei einer 54-jährigen Patientin entwickelte sich neben dem Diabetes mellitus eine Hypothyreose (0,16 %). Die stationäre Aufnahme war wegen eines ketoazidotischen Komas erfolgt (postprandialer Blutzucker 600 mg%). Der Diabetes war seit neun Jahren bekannt und hatte zu einer Retinopathia diabetica I und einer diabetischen Polyneuropathie geführt (Tab. 2).

Da nur bei 221 manifesten Diabetikern das Thyroxin-Jod bestimmt und bei 201 Patienten der T_3 -in vitro-Test durchgeführt worden war, konnte nur für diesen Personenkreis eine exakte Aussage über die Schilddrüsenfunktion gemacht werden. Bei den übrigen Diabetikern war eine Schilddrüsen-erkrankung an Hand des klinischen Bildes ausgeschlossen worden.

Bezogen auf diesen Personenkreis ergaben sich folgende prozentuale Häufigkeiten:

Eine Hyperthyreose trat bei bereits bestehendem Diabetes mellitus in 3,6 % und eine Hypothyreose in 0,5 % der Fälle auf.

Unter den 42 hyperthyreoten Patienten konnte bei 6 Frauen ein manifester Diabetes nachgewiesen

werden (Tab. 3). Ersterkrankung war in allen Fällen die Hyperthyreose.

Bei bereits bestehender Hypothyreose fand sich unter 51 Personen einmal ein manifester Diabetes (Tab. 3). Bei der 69-jährigen Patientin war die Hypothyreose Folge einer vor sieben Jahren vorgenommenen Strumektomie wegen Immunthyreoiditis. Die Manifestation des Diabetes lag drei Jahre zurück.

Ein latenter Diabetes wurde bei einer Ersterkrankung Hyperthyreose sechsmal (1,43 %) und bei einer Ersterkrankung Hypothyreose fünfmal (9,8 %) festgestellt.

Unter den 320 latenten Diabetikern kam es bei keinem Patienten zum Auftreten einer Schilddrüsenfunktionsstörung. Auch hier muß erwähnt werden, daß nur bei 91 Patienten die Schilddrüsenhormone bestimmt worden waren und bei den übrigen eine Über- oder Unterfunktion der Schilddrüse wiederum an Hand des klinischen Bildes ausgeschlossen worden war.

Name Alter Geschlecht	Erst- erkr.	Pp-BZ (mg%)	T ₃ (%)	T ₄ (µg%)	FT ₄ (ng%)	Chole- sterin (mg%)	TSH(µU/ml) vor TRH	nach
F.A. 71 w	D.m.	272	39,3	15,1	-	99	-	-
A.A. 66 w	?	173	47,6	13,6	-	175	-	-
S.J. 67 w	D.m.	161	43,1	7,6 ⁺	-	180	-	-
K.H. 55 w	D.m.	169	43,5	12,0 ⁺	13,5	176	-	-
S.C. 77 w	D.m.	310	39,2	18,4	4,4	181	-	-
S.J. 61 w	?	196	30,4	7,2 ⁺	6,4	160	-	-
K.K. 73 w	D.m.	167	41,9	3,9 ⁺	7,3	120	-	-
K.A. 68 w	=	177	32,3	11,3	3,5	269	0,6	2,6
$\bar{x}$		$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$		$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	Mittelwer- te u. Stan- dardab- weichungen der Diabe- tiker mit Hyper- thyreose	
67,3		203 $\pm$ 19,9	39,7 $\pm 2,1$	14,6 $\pm 1,5$		170 $\pm$ 17,8		
				7,7 $\pm 1,6^{+}$				
W.M. 54 w	D.m.	600	22,7	1,3 ⁺	-	250	37,2	80,0
Tabelle 2: Daten der Patienten mit Diabetes mellitus und Hyperthyreose bzw. Hypothyreose.								
Beachte die zwei verschiedenen Normalbereiche für Thyroxin-Jod: 4,1-11,8 µg% und ⁺ 2,5-6,0 µg%!								

Name Alter Geschlecht	Erst- erkr.	Pp-EZ (mg%)	T ₃ (%)	T ₄ (ug%)	Chole- sterin (mg%)	TSH (µU/ml) vor nach TRH	
B.T. 77 w	HER1	196	39,2	9,8 ⁺	175	1,0	0,7
Z.T. 61 w	"	182	41,3	8,4 ⁺	141	-	-
B.R. 81 w	"	185	38,8	9,5 ⁺	188	-	-
J.M. 71 w	"	176	37,7	7,6 ⁺	160	-	-
L.S. 76 w	"	196	37,4	12,3	254	-	-
H.E. 69 w	"	296	39,4	22,1	144	1,1	1,1
$\bar{x}$		$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	Mittelwerte u. Standard- abweichungen der hyper- thyreoten Patienten mit Diabetes mellitus	
72,5		202 ⁺ 18,5	38,9 ±0,7	12,2 ±0,9	177 ⁺ 17,1		
				9,5 ⁺ ±0,5 ⁺			
K.E. 69 w	HER1	195	-	2,0 ⁺	192	(Novothyral)	

Tabelle 3: Daten der Patienten mit Ersterkrankung
Hyperthyreose bzw. Hypothyreose und Diabetes mellitus.

Beachte die zwei verschiedenen Normalbereiche für
Thyroxin-Jod: 4,1-11,8 ug% und ⁺2,5-6,0 ug%!

3. Einfluß des Lebensalters manifester Diabetiker auf den Schilddrüsenhormonspiegel im Serum:

Das niedrigste Durchschnittsalter wiesen die hypothyreoten Patienten mit 49,1 Jahren auf, das höchste die manifesten Diabetiker mit 68,0 Jahren. Dazwischen lagen mit 61,1 Jahren die latenten Diabetiker und mit 58,5 Jahren die hyperthyreoten Patienten.

Sowohl bei den latenten als auch bei den manifesten Diabetikern waren die Frauen im Durchschnitt älter als die Männer.

Während die Frauen, bei denen neben einem bereits bestehendem Diabetes eine Hyperthyreose aufgetreten war, sich mit einem Durchschnittsalter von 57,3 Jahren nicht wesentlich von dem der manifesten Diabetiker unterschieden, waren jene Patienten, bei denen es nach der Ersterkrankung Hyperthyreose zur Manifestation eines Diabetes gekommen war, mit 73,1 Jahren um 14,6 Jahre älter als die Gesamtheit der an Hyperthyreose Erkrankten.

Bei mehr als 65 % wurde der Diabetes jenseits des 60. Lebensjahres festgestellt.

Bemerkenswert ist der Unterschied des Geschlechtsverhältnisses in den verschiedenen Altersklassen (vgl. Tab. 4). Bis zum 40. Lebensjahr trat ein manifester Diabetes bei Frauen und Männern gleich häufig auf. Nach dem 40. Lebensjahr wurde die Erkrankung bei den Frauen immer häufiger. Am größten war der Anteil der Frauen bei den Diabetikern über 80 Jahren. In der Gruppe der 60-69jährigen manifestierte sich ein Diabetes doppelt so oft wie in der Gruppe der 50-59jährigen Patienten.

Um einen eventuellen Einfluß des Lebensalters diabetischer Personen auf die Schilddrüsenhormonwerte feststellen zu können, teilte ich die Gesamtheit der manifesten Diabetiker in zwei Gruppen mit dem 60. Lebensjahr als Grenze (Tab. 5): Die Mittelwerte beider Gruppen unterschieden sich innerhalb der verschiedenen Normalbereiche in geringem Maße, eine einheitliche Tendenz war aber nicht zu erkennen und die Unterschiede waren nicht signifikant.

Alters- gruppen	Männer	Frauen	Männer + Frauen	Prozent total	Männer/ Frauen
0- 9	1	1	2	0,32	1,00
10-19	2	-	2	0,32	-
20-29	7	7	14	2,24	1,00
30-39	8	9	17	2,72	0,88
40-49	30	38	68	10,88	0,79
50-59	38	59	97	15,52	0,64
60-69	69	128	197	31,52	0,53
70-79	53	110	163	26,08	0,48
80-89	18	47	65	10,40	0,38
Gesamt	226	399	625	100,00	0,57

Tabelle 4: Verteilung der Diabetiker nach dem Manifestationsalter.

Normal- bereiche:	Manif.Diabet. 60 Jahre	Manif.Diabet. 60 Jahre
Thyrox.-Jod ($\mu\text{g}\%$)	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}} (n)$	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}} (n)$
(3,2- 7,5)	6,5 $\pm$ 0,4 (7)	5,3 $\pm$ 0,5 (6)
(2,5- 6,0)	3,4 $\pm$ 0,2 (22)	3,9 $\pm$ 0,2 (67)
(5,0-12,0)	7,9 $\pm$ 0,6 (4)	7,1 $\pm$ 0,4 (10)
(4,1-11,8)	7,3 $\pm$ 0,5 (26)	8,2 $\pm$ 0,4 (64)
T_3 in vitro (%)		
(25,7-36,7)	29,6 $\pm$ 0,9 (4)	30,0 $\pm$ 0,9 (10)
(25,0-35,0)	30,2 $\pm$ 0,6 (41)	31,0 $\pm$ 0,3 (120)

Tabelle 5: Schilddrüsenhormonwerte bei manifesten Diabetikern über und unter 60 Jahren.

Beachte die verschiedenen Normalbereiche für Thyroxin-Jod und T_3 -in vitro!

4. Einfluß des Gewichtes manifester Diabetiker auf den Schilddrüsenhormonspiegel im Serum

56,6 % der latenten und 46,7 % der manifesten Diabetiker wiesen einen Broca-Index von $\geq +5$ auf. Bei 29,7 % der manifesten und 24,6 % der latenten Diabetiker lag das Körpergewicht im Normalbereich (Broca-Index von -4 bis +4), während 23,6 % der manifesten und 18,8 % der latenten Diabetiker untergewichtig waren (Broca-Index ≤ -5).

Die latenten Diabetiker ließen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Gewichtsverteilung erkennen, aber bei 51,1 % der Männer mit manifestem Diabetes lag der Broca-Index über +5 im Vergleich zu 44,4 % der Frauen.

Alle sechs Patientinnen, bei denen nach einer Hyperthyreose ein Diabetes aufgetreten war, waren untergewichtig. Von den Patientinnen, bei denen sich zuerst der Diabetes und dann die Hyperthyreose manifestiert hatte, waren vier normal-, zwei unter- und zwei übergewichtig.

Eine Einteilung der Diabetiker in unter-, normal- und übergewichtige Patienten und die Errechnung der entsprechenden Mittelwerte aus den Bestimmungen des Thyroxin-Jods und des T_3 -in vitro-Testes brachte folgende Ergebnisse (Tab. 6):

Normal- bereiche	Diabetiker Broca ≤ -5	Diabetiker Broca von -4 bis +4	Diabetiker Broca $\geq +5$
Thyrox.-Jod (ug%)	$\text{p} < 0,02$		
	$\text{p} < 0,02$		
(2,5- 6,0)	4,9 $\pm$ 0,4(18)	3,8 $\pm$ 0,2(23)	3,9 $\pm$ 0,2(39)
(4,1-11,8)	8,0 $\pm$ 0,6(21)	8,3 $\pm$ 0,7(16)	8,2 $\pm$ 0,5(36)
T ₃ -in vitro (%)			
(25,7-36,7)	28,9 $\pm$ 1,0(6)	30,0 $\pm$ 0,2(4)	28,9 $\pm$ 1,1 (7)
(25,0-35,0)	32,2 $\pm$ 0,7(36)	31,9 $\pm$ 0,7(36)	29,9 $\pm$ 0,5 (67)
	$\text{p} < 0,01$		

Tabelle 6: Schilddrüsenhormonwerte bei Diabetikern
in Abhängigkeit vom Körpergewicht.

Die übergewichtigen Diabetiker (Broca-Index $\approx +5$) wiesen niedrigere Werte der peripheren Schilddrüsenhormone im Serum auf, als die normal- und untergewichtigen Diabetiker. Die Thyroxin-Jod-Mittelwerte der übergewichtigen Patienten lagen zum Teil signifikant niedriger ($p < 0,02$) als die Mittelwerte der übrigen Patienten; ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,01$) bestand zwischen den T_3 -in vitro-Werten über- und untergewichtiger Diabetiker.

Diese Tendenz wurde bestätigt durch die Berechnung des sog. Index der freien Schilddrüsenhormone

$$F = \frac{\text{Thyroxin-Jod} \times T_3\text{-in vitro-Wert}}{100} \mu g\%$$

der nach Heinze et al. (1969) eine Aussage über den absoluten freien Schilddrüsenhormonspiegel ermöglicht, der der entscheidende Parameter der Jodstoffwechselregulation ist.

Der niedrigste Index ergab sich für die Gruppe der Diabetiker mit einem Broca-Index $\leq +5$:

Broca-Index ≤ -5 :	$2,49 \pm 0,29 \mu g\%$ (18)	$1,53 \pm 0,23 \mu g\%$ (18)
-------------------------	---------------------------------	---------------------------------

Broca-Index von -4 bis +4:	$2,62 \pm 0,31 \mu g\%$ (14)	$1,34 \pm 0,19 \mu g\%$ (22)
-------------------------------	---------------------------------	---------------------------------

Broca-Index $\geq +5$:	$2,47 \pm 0,26 \mu g\%$ (30)	$1,22 \pm 0,21 \mu g\%$ (37)
-------------------------	---------------------------------	---------------------------------

(Dem Wert der ersten Spalte liegt ein Thyroxin-Jod Normalbereich von 4,1-11,8 $\mu g\%$ zu Grunde, dem Wert der zweiten Spalte ein Thyroxin-Jod Normalbereich von 2,5-6,0 $\mu g\%$).

5. Einfluß der Diabetesdauer auf den Schilddrüsenhormonspiegel im Serum (Tab. 7):

Eine Aufgliederung der manifesten Diabetiker nach der Erkrankungsdauer ergab einen signifikant niedrigeren ($p < 0,02$) Thyroxin-Jod Mittelwert (ermittelt aus den Bestimmungen mit dem Bormalbereich 4,1-11,8 $\mu\text{g}\%$) bei Patienten mit einer Erkrankungsdauer von über acht Jahren im Vergleich zu den Patienten mit kürzerer Erkrankungsdauer. Da aber der Mittelwert der T_3 -in vitro-Bestimmungen bei Patienten mit einer Diabetesdauer von über acht Jahren zugleich signifikant höher lag als der entsprechende Wert der Patienten mit kürzerer Erkrankungszeit, hoben sich die Unterschiede bei der Ermittlung des Index der freien Schilddrüsenhormone wieder auf.

Normalbereiche:	Diabetes länger als 8 Jahre bekannt	Diabetes weniger als 8 Jahre bekannt
Thyrox.-Jod ($\mu\text{g}\%$)	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}} (n)$	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}} (n)$
(2,5- 6,0)	4,5 $\pm$ 0,3(23)	4,6 $\pm$ 0,1(67)
(4,1-11,8)	7,1 $\pm$ 0,5(19)	8,1 $\pm$ 0,1(53)
	————— $p < 0,02$ —————	
T_3 -in vitro (%)		
(25,0-35,0)	31,0 $\pm$ 0,5(39)	28,9 $\pm$ 0,5(109)
	————— $p < 0,05$ —————	
Index der freien Schilddrüsenhormone: ($\mu\text{g}\%$)		
	1,39 $\pm$ 0,26(21)	1,34 $\pm$ 0,19(62)
	2,28 $\pm$ 0,30(18)	2,39 $\pm$ 0,32(57)

Tabelle 7: Schilddrüsenhormonwerte und Indices der freien Schilddrüsenhormone bei einer Diabetesdauer von über und unter acht Jahren.

6. Einfluß der diabetischen Komplikationen auf den Schilddrüsenhormonspiegel im Serum (Tab. 8):

Die vaskulären Komplikationen kann man bekanntlich in eine diabetische Mikro- und Makroangiopathie unterteilen. In dieser Arbeit wurden nur diabetische Komplikationen näher betrachtet, die auf einer Mikroangiopathie beruhen und daher streng mit der Diabetesdauer korreliert sind.

Eine Retinopathia diabetica trat bei 86 von 615 manifesten Diabetikern auf (14,0 %). Aufgegliedert nach dem Schweregrad ergab sich folgendes Bild:
Retinopathia diabetica I: 43 Patienten
Retinopathia diabetica II: 38 Patienten
Retinopathia diabetica III: 5 Patienten.

An zweiter Stelle lag die diabetische Nephropathie (nach klinischen Gesichtspunkten; Nierenbiopsien waren nicht durchgeführt worden) mit einer Häufigkeit von 7,5 %, gefolgt von der diabetischen Neuropathie mit 6,8 %.

Bei den Patienten, bei denen der Diabetes bereits zu Komplikationen geführt hatte, lagen die Mittelwerte der Thyroxin-Jod Bestimmungen hochsignifikant niedriger als bei den Diabetikern mit bisher komplikationslosem Krankheitsverlauf (Tab. 8). Diese Tendenz wurde durch den T_3 -in vitro Mittelwert nicht bekräftigt, da dieser bei den Patienten mit diabetischen Komplikationen höher lag als bei den übrigen Diabetikern.

Die Berechnung der Indices ergab eine Verminderung der freien Schilddrüsenhormone im Serum bei komplikationsreichem Diabetes, verglichen mit dem Wert bei komplikationslosem Krankheitsverlauf.

Normal- bereiche:	Diabetes mit Komplikationen	Diabetes ohne Komplikationen
Thyrox.-Jod ($\mu\text{g}\%$)	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}} (n)$	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}} (n)$
	———— p < 0,01 ———	
(2,5- 6,0)	4,0 $\pm$ 0,3 (23)	4,8 $\pm$ 0,1 (67)
(4,1-11,8)	6,5 $\pm$ 0,5 (16)	8,2 $\pm$ 0,1 (56)
	———— p < 0,001 ———	
T ₃ -in vitro (%)		
(25,0-35,0)	31,1 $\pm$ 0,5 (30)	29,1 $\pm$ 0,5 (118)
Index der freien Schild- drüsenhormone ($\mu\text{g}\%$)	1,24 $\pm$ 0,21(19) 2,22 $\pm$ 0,24(11)	1,41 $\pm$ 0,18(61) 2,48 $\pm$ 0,28(57)

Tabelle 8: Schilddrüsenhormonwerte und Indices der freien Schilddrüsenhormone bei manifestem Diabetes mit und ohne Komplikationen.

7. Einfluß der Diabetestherapie auf den Schilddrüsenhormonspiegel im Serum (Tab. 9):

Bei 286 manifesten Diabetikern (46,5 %) war eine befriedigende Einstellung des Diabetes allein durch Einhaltung einer entsprechenden Diät gelungen, 276 Patienten (44,9 %) hatten zusätzlich orale Antidiabetika und 53 Patienten hatten Insulin benötigt (8,6 %).

Aufgliederung der oralen Antidiabetika nach der Häufigkeit ihrer Anwendung:

- Sulfonylharnstoffe: 162 Patienten
- Biguanide: 22 Patienten
- Sulfonylharnstoffe und Biguanide: 92 Patienten.

Unter den 276 mit oralen Antidiabetika behandelten manifesten Diabetikern wies eine Patientin eine Hypothyreose auf. Der Diabetes war bei dieser Patientin seit neun Jahren bekannt gewesen und war jahrelang mit Sulfonylharnstoff (Tolbutamid) und einem Biguanid (Buformin) behandelt worden. Trotz dieser Therapie war es zu einer Dekompensation des Diabetes gekommen, die zur stationären Aufnahme im ketoazidotischen Koma geführt und eine Umstellung auf Insulin und ein Biguanid erforderlich gemacht hatte. Die Patientin war 54 Jahre alt und normalgewichtig. Der T_3 -in vitro-Test hatte einen Wert von 22,7 % (Normalbereich 25,0-35,0 %) und die Thyroxin-Jod Bestimmung einen Wert von 1,2 ug% (Normalbereich 2,5-6,0 ug%) ergeben.

Normal- bereiche:	Vergleichs- kollektiv	Diät	Sulfonyl- stoffe	Insulin
Thyrox.- Jod ($\mu\text{g}\%$)	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}} (n)$	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}} (n)$	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}} (n)$	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}} (n)$
(2,5- 6,0) (4,1-11,8)	3,7 $\pm$ 0,2(13) 7,9 $\pm$ 0,3(14)	3,8 $\pm$ 0,2(31) 7,6 $\pm$ 0,4(35)	4,0 $\pm$ 0,5(12) 6,7 $\pm$ 0,4(17)	4,5 $\pm$ 0,3(12) 5,7 $\pm$ 0,4(12)
————— p < 0,001 ————— ————— p < 0,01 ————— ————— p < 0,05 —————				
T ₃ -in vitro (%)				
(25,0-35,0)	29,7 $\pm$ 0,7(26)	29,9 $\pm$ 0,4(63)	30,5 $\pm$ 0,6(23)	31,4 $\pm$ 0,7(20)
Index der freien Schilddrü- senhormone ($\mu\text{g}\%$)	1,44 $\pm$ 0,18(13) 2,31 $\pm$ 0,31(13)	1,13 $\pm$ 0,21(29) 2,31 $\pm$ 0,24(34)	1,19 $\pm$ 0,24(8) 2,11 $\pm$ 0,29(15)	1,36 $\pm$ 0,19(9) 2,35 $\pm$ 0,21(11)
<u>Tabelle 9:</u> Schilddrüsenhormonwerte und Indices der freien Schilddrüsenhormone bei den verschiedenen Arten der Diabetes-therapie.				

Die errechneten Mittelwerte ließen keine eindeutige Aussage zu über den Einfluß einer Sulfonylharnstofftherapie auf den Schilddrüsenhormonspiegel im Serum diabetischer Personen. Der Thyroxin-Jod-Mittelwert (Normalbereich $4,1-11,8 \mu\text{g}\%$) bei den mit Sulfonylharnstoffen behandelten Diabetikern lag signifikant niedriger als beim Vergleichskollektiv ($p < 0,05$) und niedriger als bei den mit Diät behandelten Diabetikern. Andererseits lagen in der gleichen Gruppe die Mittelwerte der Thyroxin-Jod-Bestimmungen mit dem Normalbereich $2,5-6,0 \mu\text{g}\%$ und der T_3 -in vitro-Tests auf einem höheren Niveau (nicht signifikant) als die entsprechenden Mittelwerte des Vergleichskollektivs und der diätetisch einstellbaren Diabetiker (Tab. 10).

Auch die Berechnung des Index der freien Schilddrüsenhormone ließ keine einheitliche Tendenz erkennen (Tab. 11). Legte man den Thyroxin-Jod-Normalbereich $4,1-11,8 \mu\text{g}\%$ zu Grunde, war der Index der mit Sulfonylharnstoffen behandelten Diabetiker kleiner als der des Vergleichskollektivs und der auf Insulin oder Diät eingestellten Diabetiker, Nahm man den Thyroxin-Jod-Normalbereich $2,5-6,0 \mu\text{g}\%$ als Basis, lag der Index bei den mit Sulfonylharnstoffen therapierten Patienten höher als bei den Patienten mit blander Struma und den diätetisch behandelten Diabetikern.

Die höchsten Index-Werte aller vier in Tabelle 9 aufgeführten Gruppen wiesen die insulinpflichtigen Diabetiker auf. Der T_3 -in vitro-Mittelwert der insulinpflichtigen Diabetiker ($31,4 \pm 0,7 \%$) lag höher als der entsprechende Mittelwert des Vergleichskollektivs ($29,7 \pm 0,7 \%$), der Diätgruppe ($29,9 \pm 0,7 \%$) und der Sulfonylharnstoff-Gruppe ($30,5 \pm 0,6 \%$). Während der Mittelwert der Thyroxin-Jod-Bestimmungen bei insulinpflichtigen Diabetikern im Normalbereich $2,5-6,0 \mu\text{g}\%$ ebenfalls höher lag als bei den anderen drei Gruppen, lag der Thyroxin-Jod-Mittelwert aus dem Normalbereich $4,1-11,8 \mu\text{g}\%$ bei den mit Insulin behandelten Diabetikern am niedrigsten.

IV. Diskussion

Die Häufigkeit einer Hypothyreose bei manifestem Diabetes mellitus schwankte in der ausgewerteten Literatur zwischen 0,6 % (Pirart, 1965) und 2,9 % (Wilder, 1926). Nur Kellen (1956) und Schieche u. Reistel (1966) gaben mit 5,4 und 8,3 % bedeutend höhere Werte an, die aber an einem verhältnismäßig kleinen Krankengut erhoben wurden (Tab. 10).

Das Auftreten einer Hypothyreose bei bereits bestehendem Diabetes wurde in der Literatur überwiegend als seltenes Ereignis angegeben. Die Prozentzahlen lagen zwischen 0,2 % (Weinstein, 1932) und 1,7 % (Hecht u. Gershberg, 1968) (Tab. 11).

Die eigenen Untersuchungen ergaben bei 1,2 % der manifesten Diabetiker eine Hyperthyreose und bei 0,16 eine Hypothyreose.

Will man auf der Basis der in der Literatur angegebenen Häufigkeiten eine Aussage über einen eventuellen Einfluß einer diabetischen Stoffwechsellage auf die Funktion der Schilddrüse machen, muß man eine Ersterkrankung Diabetes voraussetzen. Ein Teil der in der Literatur angegebenen Prozentzahlen beruht aber nicht auf einem primär diabetischen sondern gemischte Krankengut, bezieht man sich auf die zeitliche Aufeinanderfolge von Diabetes, Hyper- bzw. Hypothyreose.

In dem von Kellen (1956) untersuchten Krankengut entwickelte sich bei drei Viertel der Patienten mit Doppelerkrankung zuerst die Hyperthyreose und bei nur zwei Patienten war der Diabetes Ersterkrankung. Oberdisse u. Klein (1967) fanden unter 1400 Diabetikern 17 mal eine Hyperthyreose. Bei einem Drittel der Patienten war die Hyperthyreose Ersterkrankung, bei einem Drittel der Diabetes und bei einem weiteren Drittel traten beide Erkrankungen gleichzeitig auf. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam Pirart (1965), als er bei seinen 26 hyperthyreoten Diabetikern der Frage

der Ersterkrankung nachging. Bei einer Untersuchung in der Joslin Clinic beobachteten Root u. Bradley (1959) unter 18439 Diabetikern 86 Hyperthyreosen. Bei 62 Patienten ging der Diabetes der Hyperthyreose voraus, sechsmal war die Hyperthyreose Ersterkrankung und in 18 Fällen setzten beide Erkrankungen etwa gleichzeitig ein. In derselben Veröffentlichung berichteten beide Autoren über 15 hypothyreote Patienten. Ersterkrankung war in 11 Fällen der Diabetes und bei vier Patienten die Hypothyreose gewesen.

Autoren	Anzahl der Diabetiker	Anzahl der Hyperthyreosen bei D.m.	Häufigkeit (%)
Wilder, 1926	1249	38	3,0
Joslin u. Lahey, 1928	4971	75	1,5
Foster u. Lowrie, 1938	1616	42	2,6
Kellen, 1956	368	20	5,4
Root u. Bradley, 1959	18439	86	0,5
Pirart, 1965	2819	26	0,9 U.K.
	1587	10	0,6 A.K.
Schieche u. Reistel, 1969	290	24	8,3
Eigene Ergebnisse	615	8	1,2

Tabelle 10: Häufigkeit einer Hyperthyreose bei Diabetes mellitus in der Literatur.

Autoren	Anzahl der Diabetiker	Anzahl der Hypothyreosen bei D.m.	Häufigkeit (%)
Wilder, 1926	1249	1	0,01
Weinstein, 1932	1243	2	0,2
Baron, 1955	574	2	0,3
Root u. Bradley, 1959	52500	15	0,03
Kellen, 1965	368	2	0,5
Pirart, 1965	2819	11	0,4 U.K.
	1587	5	0,3 A.K.
Hecht u. Gershberg, 1968	530	9	1,7
Schieche u. Reistel, 1969	290	4	1,4
Eigene Ergebnisse	615	1	0,16

Tabelle 11: Häufigkeit einer Hypothyreose bei Diabetes mellitus in der Literatur.

(U.K. = Universitätsklinik, A.K. = Allgemein. Klinik)

Autoren	Anzahl der Hyper- thyreosen	Anzahl der Diabetiker bei Hyper- thyreose	Häufigkeit (%)
Wilder, 1926	3471	38	1,1
Joslin u. Lahey, 1928	2406	75	3,1
Regan u. Wilder, 1940	5353	171	3,2
Rinkoff, 1954	142	12	8,4
Bansi, 1955	322	5	1,5
Kellen, 1956	977	20	2,0
Eller, 1960	1603	63	4,4
Oberdisse u. Klein, 1967	644	17	2,7
Eigene Ergebnisse	42	6	14,3

Tabelle 12: Häufigkeit eines Diabetes mellitus bei bestehender Hyperthyreose in der Literatur.

Autoren	Anzahl der Hypo- thyreosen	Anzahl der Diabetiker bei Hypo- thyreose	Häufigkeit (%)
Baron, 1955	91	4	4,4
Eloomer u. Kyle, 1959	80	11	13,7
Bastenie, 1971	80	11	13,7
Eigene Ergebnisse	51	1	2,0

Tabelle 13: Häufigkeit eines Diabetes mellitus bei bestehender Hypothyreose in der Literatur.

Geht man bei diesen Autoren von einem primär diabetischen Krankengut aus, ergeben sich noch etwas niedrigere Prozentsätze als die tatsächlich angegebenen. Diese geringen Häufigkeiten weisen wohl darauf hin daß das Auftreten einer Hyper- bzw. Hypothyreose bei einem manifesten Diabetes mellitus nur zufälliger Natur ist und auf keinen echten Zusammenhang hindeutet. (Oberdisse u. Klein, 1967).

Obwohl die Angaben über die Häufigkeit einer Schilddrüsenerkrankung bei Diabetes mellitus auf ein nur zufälliges Zusammentreffen hindeuten, wird seit geraumer Zeit die Möglichkeit einer gemeinsamen pathogenetischen Wegstrecke beider Erkrankungen diskutiert. Das gehäufte Vorkommen thyreoidaler Antikörper im Serum von Diabetikern (Pettit et al., 1961; Landing et al., 1963; Maret u. Berthaux, 1965; Goldstein, 1970; Irvine et al., 1970; Nerup u. Binder, 1973) läßt eine gemeinsame immunologische Basis beider Erkrankungen im Sinne einer Autoimmunpolyendokrinopathie möglich erscheinen. Nerup u. Binder (1973) wiesen darauf hin, daß ein Diabetes mellitus und Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse, Nebenniere und Magenschleimhaut häufiger gemeinsam auftreten, als es der Zufall erwarten ließe. Sie konnten bei 20 % der Diabetiker thyreoidale mikrosomale Antikörper nachweisen; bei den Kontrollpersonen gelang dieser Nachweis nur in 3 % der Fälle. Bei juvenilen und erwachsenen Diabetikern waren die thyreoidalen Antikörper etwa gleich häufig. Andere Autoren beobachteten dagegen bei juvenilen Diabetikern ein häufigeres Auftreten thyreoidaler Antikörper als bei erwachsenen Diabetikern (Pettit et al., 1961; Goldstein, 1970; Irvine et al., 1970).

Da die Diabetesdauer die Häufigkeit thyreoidaler Antikörper nicht beeinflußt (Nerup u. Binder, 1973),

könnte man vermuten, daß es für den insulinpflichtigen Diabetes und andere Autoimmunerkrankungen einen gemeinsamen genetischen Vererbungsmodus gibt. Perlman (1961) stellte in diesem Zusammenhang ein signifikant häufigeres Vorkommen eines Diabetes mellitus bei Verwandten von Hyperthyreosekranken fest.

Die diabetogene Wirkung einer Hyperthyreose ist bekannt. "Zusammengefaßt ist bei der Hyperthyreose die Glucosetoleranz in bis zu 40 oder 50 % der Fälle vermindert. Die Insulin-Reserve ist vermindert und zwar bei den Patienten mit pathologischer Glucosetoleranz deutlicher als bei normaler Glucosetoleranz. Die Insulinempfindlichkeit ist vermindert". (Dieterle u. Scriba, 1975).

Dennoch überrascht der hohe Prozentsatz an Diabetikern (14,3 %) der in der eigenen Arbeit unter den 42 Patienten mit Ersterkrankung Hyperthyreose gefunden wurde. Regan u. Wilder (1940) gaben eine Diabeteshäufigkeit von 3,2 % bei 5353 Patienten mit Hyperthyreose an. Kellen (1956) beobachtete unter 977 hyperthyreoten Patienten in 20 Fällen einen Diabetes mellitus (2,0 %). Oberdisse und Klein (1967) berichteten von 17 Patienten (2,7 %), bei denen es im Verlaufe einer Hyperthyreose zur Manifestation eines Diabetes gekommen war (Tab. 12).

Eine der Erklärungen für den auffallend hohen Prozentsatz in der eigenen Untersuchung liegt wohl in dem großen Altersunterschied. Denn die an Hyperthyreose und Diabetes erkrankten Patientinnen wiesen mit 73,1 Jahren ein um 14,3 Jahre höheres Durchschnittsalter auf als die übrigen hyperthyreoten Patienten und waren um durchschnittlich 5,1 Jahre älter als die manifesten Diabetiker. Ein Unsicherheitsfaktor dürfte aber auch in der geringen Anzahl an hyperthyreoten Patienten (52) liegen.

Verschiedene Autoren haben bereits darauf hingewiesen, daß die Werte des proteingebundenen Jods (PBJ) im Serum schilddrüsengesunder Personen vom Lebensalter unabhängig sind (Braverman et al., 1966; Oddie u. Fischer, 1967; Heinze et al., 1969; Gaffney et al., 1960). Die eigenen Ergebnisse stimmten mit diesen Angaben überein: das Gesamtthyroxin-Jod und die latente Bindungskapazität des TBG im Serum diabetischer Patienten wurden durch das Lebensalter nicht beeinflußt.

Bemerkenswert sind die unterschiedlichen Geschlechtsverhältnisse der Diabetiker in den verschiedenen Altersklassen. Bis zum 40. Lebensjahr trat ein manifester Diabetes bei Frauen und Männern gleich häufig auf. Nach dem 40. Lebensjahr wurde die Erkrankung bei Frauen immer häufiger, am größten war ihr Anteil bei den über 80 Jahre alten Diabetikern. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam Malins (1968).

Die übergewichtigen Diabetiker wiesen niedrigere Werte der peripheren Schilddrüsenhormone im Serum auf als die normal- und untergewichtigen Diabetiker. Daß diese niedrigeren Schilddrüsenhormonwerte aber nicht auf einen direkten Einfluß der diabetischen Stoffwechsellage zurückzuführen waren, zeigte ein Vergleich der manifesten Diabetiker mit latenten Diabetikern und dem Vergleichskollektiv. Der Thyroxin-Jod Mittelwert (Normalbereich 2,5-6,0 µg%) der manifesten Diabetiker lag signifikant höher als der entsprechende Wert bei latenten Diabetikern und Vergleichspersonen. Die übrigen Mittelwerte lagen bei allen drei Gruppen etwa auf dem gleichen Niveau. Auch aus dem Index der freien Schilddrüsenhormone, der als Produkt des mit der Thyroxin-Jod Bestimmung ermittelten Gesamtthyroxingehalts im Blut und der mit dem T_3 -in vitro-Test erhaltenen latenten Bindungskapazität des TBG, Rückschlüsse auf das tatsächlich vorhandene freie Thyroxin erlauben (Scrita, 1969), ließ sich zumindest kein Mangel an peripherem Schilddrüsenhormon bei manifestem Diabetes ableiten.

Der Grund für die geringfügig niedrigeren Schilddrüsenhormonparameter dürfte daher in der Adipositas liegen. Gordon et al. (1963), Goldberg u. Gordon (1964), Scriba et al. (1967) berichteten über ein zum Teil signifikant erniedrigtes proteingebundenes Jod im Serum adipöser Patienten im Vergleich zu normalgewichtigen Personen. Die Untersuchungen anderer Autoren deuteten dagegen darauf hin, daß bei der alimentären Adipositas keine primäre Schilddrüsenhormonmangelsituation vorlag. Glennon u. Brech (1965) konnten bei einem Vergleich der PBJ-Werte normal- und übergewichtiger Personen keinen signifikanten Unterschied feststellen. Hofmann et al. (1974) fanden normale Trijodthyronin-Spiegel bei adipösen Patienten. Die Bestimmung des TSH im Serum mit einem Radioimmunoassay nach Stimulation der Hypophyse mit TRH ergab bei Adipösen ebenfalls normale TSH-Werte (Hofmann et al., 1974; Portnay et al., 1974).

Ich möchte an dieser Stelle noch einmal darauf hinweisen, daß in dieser Untersuchung keine Vergleichsmöglichkeit mit einem gesunden Personenkreis gegeben war. Die Schilddrüsenhormonparameter der Diabetiker konnten nur mit den Werten von Patienten mit sog. euthyreoter oder besser blander Struma verglichen werden. Dieses Vergleichskollektiv bestand aus 38 Patienten mit diffuser und 7 Patienten mit knotiger Struma; 41 Patienten waren Frauen. Frühere Untersuchungen haben aber gezeigt, daß Patienten mit blander Struma diffusa oder nodosa im Mittel niedrigere Werte des proteingebundenen Jods (PBJ) und des T_3 -in vitro Testes aufweisen als Normalpersonen (Richter et al., 1967; Heinze et al., 1968). Der errechnete Index der freien Schilddrüsenhormone lag bei Strumapatienten ebenfalls signifikant niedriger als bei Normalpersonen (Heinze et al., 1968). Es besteht also zumindest der Verdacht, daß bei Personen mit blander Struma ein gewisser Mangel an zirkulierendem Schilddrüsenhormon besteht. Die radio-

immunologische Bestimmung des TSH-Spiegels im Serum nach TRH-Stimulation brachte bis jetzt keine Klärung dieser Frage. Einige Autoren fanden bei Patienten mit blander Struma und erniedrigten PBJ-Werten erhöhte basale TSH-Spiegel und einen steilen TSH-Anstieg (Coble u. Kohler, 1970; Delange et al., 1971), andere Untersucher konnten diesen Zusammenhang nicht bestätigen (Beckers u. Cornette, 1971; Beckers et al., 1971; Hall et al., 1971; Wahner et al., 1971). Es besteht also immerhin die Möglichkeit, daß bei Personen mit blander Struma in manchen Fällen eine subklinische Hypothyreose vorliegt (Pickardt et al., 1972).

Bei den Patienten mit langer Diabetesdauer, mit diabetischen Komplikationen und bei insulinpflichtigen Diabetikern lagen die Mittelwerte der Thyroxin-Jod Bestimmungen (Normalbereich 4,1-11,8 $\mu\text{g}\%$) signifikant niedriger als bei den Patienten mit kurzem, komplikationslosen Krankheitsverlauf und den mit Diät oder Sulfonylharnstoffen behandelten Diabetikern. Dieses Ergebnis stimmte mit den Untersuchungen anderer Autoren überein (Rose, 1962; Bibergeil et al., 1967; Inada et al., 1973). Dieselben Patientengruppen mit erniedrigtem Thyroxin-Jod zeigten aber zugleich signifikant höhere Mittelwerte der T_3 -in vitro-Tests.

Eine Erklärung für dieses gegensinnige Verhalten könnte in einer leichten Verminderung des thyroxinbindenden Globulins (TBG) im Serum bei lange bestehendem, schwerem Diabetes liegen. Denn Mengenveränderungen der spezifischen Transportproteine führen zu Verschiebungen der Thyroxin-Jod Werte und zu entgegengesetzten Veränderungen der mit dem T_3 -in vitro-Test ermittelten latenten Bindungskapazität (Ingbar et al., 1965; Nagajima et al., 1966). Slavnov et al. (1974) beobachteten aber einen Anstieg der Bindungskapazität des TBG und des Schilddrüsenhormonspiegels mit zunehmender Verschlechterung des Diabetes. Er wertete diese Erhöhung der

TBG-Kapazität als Kompensationsmechanismus, der ein physiologisches Verhältnis von freiem zu gebundenem Schilddrüsenhormon garantiert.

Seit einigen Jahren wird ein Zusammenhang zwischen Blutzuckerhöhe und TSH-Sekretion der Hypophyse diskutiert. Bekannt ist, daß eine Hypoglykämie die hypothalamisch-hypophysären Regulationsmechanismen im Sinne einer vermehrten Sekretion von ACTH und STH beeinflusst. Nach den Beobachtungen von Sendrail et al. (1968) führt eine Insulinhypoglykämie über eine vermehrte TSH-Sekretion zu einem Anstieg des PBJ im Serum schilddrüsen-gesunder Personen. Deshalb könnte man vermuten, daß eine durch einen Insulinmangel induzierte Hyperglykämie den gegenteiligen Effekt auslöst und via Hypophysenvorderlappen zu einer Senkung des PBJ bzw. Thyroxin-Jods führt. Dies würde die bei dieser Untersuchung festgestellten niedrigeren Thyroxin-Jod Werte bei schwerem, komplikationsreichem, insulinbedürftigem Diabetes erklären. Odell et al. (1967) wiesen aber darauf hin, daß die TSH-Sekretion der Hypophyse unabhängig von der Höhe des Blutzuckerspiegels erfolge. Andere Autoren beobachteten einen TSH-Abfall nach Insulinhypoglykämie (Blum et al. 1972, Londong et al. 1973) bei unverändertem PBJ und T_3 -in vitro-Test (Londong) bzw. einem Anstieg des Gesamt-thyroxins (Blum).

Die mit Sulfonylharnstoffen behandelten Diabetiker ließen bei Beurteilung der Thyroxin-Jod und T_3 -in vitro Mittelwerte keine Tendenz zur Hypothyreose erkennen. Rund 50 % der Diabetiker dieser Gruppe waren mit Tolbutamid, 20 % mit Glibenclamid behandelt worden.

Bei den als orale Antidiabetica verwendeten Sulfonylharnstoffen war seit ihrer Einführung in die Diabetes-therapie eine thyreostatische Wirkung diskutiert worden. Als Parameter des Schilddrüsenstoffwechsels zogen die Autoren vor allem die Werte für das proteingebundene

Jod heran. Diese Werte lagen bei Diabetikern, die mit Carbutamid, Tolbutamid, Chlorpropamid und Acetohexamid behandelt worden waren, gegenüber Kontrollgruppen signifikant niedriger (McGavack et al., 1956, 1957; Brown u. Salomon, 1958; Skinner et al., 1959; Hunton et al., 1959; Portioli u. Rocchi, 1969).

Der PBJ-Wert allein darf aber bei den mit Sulfonylharnstoffen behandelten Diabetikern nicht als Parameter der Schilddrüsenfunktion verwendet werden. In den letzten Jahren konnten nämlich verschiedene Autoren nachweisen (Hershman et al., 1968; Hershman u. Konerding, 1968; Schemmel et al., 1969; Inada et al., 1973; Slavnov et al., 1974) daß die Verabreichung von Tolbutamid oder Chlorpropamid zwar zu einer Erniedrigung des proteingebundenen Jods führen kann, dieser Befund aber nicht Ausdruck einer Hypothyreose neigung ist, sondern lediglich die Veränderung der Bindungskapazität der Transportproteine im Serum für Thyroxin und Trijodthyronin bei konstantem freiem und damit stoffwechselwirksamen Anteil darstellt.

Hershman et al. (1968) fanden allerdings nur nach intravenöser Gabe von Tolbutamid und Chlorpropamid eine deutliche und dosisabhängige Abnahme der Bindungskapazität für Trijodthyronin. Nach oraler Verabreichung war die Herabsetzung der TBG-Kapazität nur äußerst gering.

Über Glibenclamid lagen erst zwei Beobachtungen vor: Es beeinflußt weder den Regelkreis Hypophyse - Schilddrüse (Raptis et al., 1974), noch führt es zu einer Änderung der Bindungskapazität der Serumeiweiße für Thyroxin (Schemmel et al., 1969).

Nimmt man eine leichte Senkung der Bindungskapazität der Schilddrüsenhormon-Transportproteine unter Tolbutamidbehandlung an, so würde das die gegenüber dem Vergleichskollektiv niedrigeren Mittelwerte der mit Sulfonylharnstoff behandelten Diabetiker der eigenen Untersuchung erklären.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die in der Diabetestherapie Verwendung findenden Sulfonylharnstoffe die Bindungskapazität der Transportproteine für Thyroxin und Trijodthyronin herabsetzen können. Die erniedrigten PBJ-Werte werden hierdurch erklärt. Sie sind aber kein Parameter für eine Hypothyreoseeigung, sondern wahrscheinlich lediglich Ausdruck der Veränderung im Regelkreis Hypothalamus - Hypophyse - Schilddrüse bei konstanter Stoffwechselleistung.

V. Zusammenfassung

Es wurde die Frage behandelt, ob ein Diabetes mellitus bzw. die verschiedenen Arten der Diabetes-therapie die Schilddrüsenfunktion beeinflussen.

Zu diesem Zweck wurden die Krankengeschichten von 950 Diabetikern, 42 hyperthyreoten, 51 hypothyreoten Patienten und 52 Patienten mit blander Struma ausgewertet.

Die Untersuchungen haben zu folgenden Ergebnissen geführt:

1. Weder ein latenter noch ein manifester Diabetes beeinflussten die Schilddrüsenfunktion.
2. Die Häufigkeit eines Diabetes bei bereits bestehender Hyperthyreose betrug 14,3 %, wobei der große Altersunterschied zwischen hyperthyreoten Patienten und Patienten mit Hyperthyreose und Diabetes mellitus bemerkenswert war.
3. Die Häufigkeit einer Hyper- bzw. Hypothyreose bei manifestem Diabetes mellitus lag bei 1,2 bzw. 0,16 %.
4. Das Lebensalter manifester Diabetiker beeinflusste die Schilddrüsenhormonwerte nicht.
5. Die übergewichtigen Diabetiker wiesen niedrigere Werte der peripheren Schilddrüsenhormone im Serum auf als die normal- und untergewichtigen Diabetiker.
6. Patienten, bei denen der Diabetes länger als acht Jahre bekannt oder mit Komplikationen einhergegangen war, hatten im Durchschnitt niedrigere Thyroxin-Jod- und höhere T_3 -in vitro-Werte als die Diabetiker mit bisher kurzem, komplikationslosem Krankheitsverlauf.

7. Bei den mit Sulfonylharnstoffen behandelten Diabetikern lag das Thyroxin-Jod im Mittel signifikant niedriger und der T_3 -in vitro-Mittelwert höher als bei den Vergleichspersonen. Dies wird auf eine leichte Verminderung der Bindungskapazität des TBG unter Sulfonylharnstofftherapie zurückgeführt.

Die Möglichkeiten einer Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion durch einen Diabetes werden diskutiert.

- Achelis, J.O., K. Hardebeck: Über eine neue blutzucker-senkende Substanz.
Dtsch.med. Wschr. 80 (1955), 1452
- Balodimos, M.C., R.A. Camerini-Davalos, A. Marble:
Nine years' experience with tolbutamid
in the treatment of diabetes.
Metabolism 15 (1966), 957
- Bastenie, P.A.: Endocrine disorders and diabetes. In:
E.F. Pfeiffer, Handbuch des Diabetes
mellitus, Bd. II, S. 871-912.
München: Lehmann 1971
- Beaser, S.B.: Oral treatment of diabetes mellitus.
J.Amer.med.Ass. 187 (1964), 887
- Beckers, C., C. Cornette: TSH production rate in
nontoxic goiter.
J.clin.Endocr. 32 (1971), 852
- Beckers, C., J. Machiels, C. Soye, C. Cornette:
Metabolic clearance rate and production
rate of thyroid-stimulating hormone in
man.
Horm.Metab.Res. 3 (1971), 34
- Bewsher, P.D., R.D.M. Scott, J.M. Stowers: The effect of
chlorpropamid on thyroid status.
Diabetologia 4 (1968), 378 (Abstract)
- Bibergeil, D., H.-J. Tredt, K.-D. Schwartz: Radiojodtest
und eiweißgebundenes Jod bei Diabetes
mellitus.
Med.Welt 3 (1967), 141
- Bloomer, H.A., Kyle: Myxoedema (80 cases)
Arch.Int.Med. 104 (1959), 234

- Blum, C., C. Cornette, C. Beckers: Effect of insulin induced hypoglycaemia on thyroid function and thyroxine turnover. *Europ.J.clin.Invest.* 3 (1973), 124
- Braverman, L.E., N.A. Dawber, S.H. Ingbar: Observations concerning the binding of thyroid hormones in sera of normal subjects of varying ages. *J.clin.Invest.* 45 (1966), 1273
- Brown, J.D., H. Salomon: Effects of tolbutamide and carbutamide on thyroid function. *Metabolism* 5 (1956), 813
- Mechanism of antithyroid effects of a sulfonylurea in the rat. *Endocrinology* 63 (1958), 473
- Burke, G., G.E. Silverstein, A.J. Sorkin: Effect of long-term sulonylurea therapy on thyroid function in man. *Metabolism* 16 (1967), 651
- Butterfield, W.J.H., J.P. Hoet, I. Magyar, E. Martin, G.W. McDonald, H. Mehnert, J.C. Patel, J.A. Tulloch, S. Zubiran, A.A. Bennett, B. Rilliet, J.J. Witte, I.S. Lestradet: Diabetes mellitus. Report of a WHO Expert Committee, World Health Organisation Technical Report, Series No. 310, 1965
- Cervantes-Amezcuca, A., S. Naldjian, R. Camerini-Davalos, A. Marble: Longterm use of chlorpropamid in diabetes. *J.Amer.med.Ass.* 193 (1965), 759
- Coble, Y.D., Jr., P.C. Kohler: Plasma TSH levels in endemic goiter subjects. *J.clin.Endocr.* 31 (1970), 220

- Delange, F., J.M. Hershman, A.M. Ermans: Relationship between the serum thyrotropin level, the prevalence of goiter and the pattern of iodine metabolism in Idjwi Island.
J.clin.Endocr. 33 (1971), 261
- Dieterle, P., P.C. Scriba: Die Stoffwechselwirkungen der Schilddrüsenhormone. In: Handbuch der inneren Medizin, Bd. VII/2A, S. 439-472. Herausgegeben von H. Schwieglk. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 1975
- Eller, M., L. Silver, S.B. Yohalem, R.L. Segal: The treatment of toxic nodular goiter with radioactive iodine: 10 years' experience with 436 cases.
Ann.intern.Med. 52 (1960), 976
- Fajans, S.S., J.W. Conn: An approach to the prediction of diabetes mellitus by modification of the glucosetolerance test with cortisone.
Diabetes 3 (1954), 296
- Fajans, S.S., H. Louis, H.S. Seltzer, R.D. Johnson, D. Gittler, A.R. Hennes, B.L. Wajchenberg, J.P. Ackermann, J.W. Conn: Metabolic effects of arylsulfonylurea compounds in normal men and diabetic subjects.
Metabolism 5 (1956), 919
- Felts, J.H., J. Meschan, T.H. Oddie: Assay of thyroid function in diabetes mellitus.
J.clin.Endocr. 19 (1959), 330
- Foster, D.P., W.L. Lowrie: Diabetes mellitus associated with hyperthyroidism.
Endocrinology 23 (1938), 681

- Gaffney, G.W., R.I. Gregerman, M.J. Yiengst, N.W. Shock:
Serum proteinbound iodine concentration
in blood of euthyroid men aged 18 to
94 years.
J.Gerontol. 15 (1960), 234
- Goldstein, D.E., A. Drash, J. Gibbs, R.M. Blizzard:
Diabetes mellitus: The incidence of
circulating antibodies against thyroid,
gastric and adrenal tissues.
J.Pediatr. 77 (1970), 304
- Hall, R., J. Amos, B.J. Ormston: Radioimmunoassay of human
serum thyrotropin.
Brit.med.J. 1971 I, 582
- Hamwi, G.J., T.G. Skillman, F.A. Krüger, L.R. Freedy: The
effects of chlorpropamid on endocrine
function in patients with diabetes
mellitus and its effects in other
endocrine disorders.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 74 (1959), 1003
- Hecht, A., H. Gershberg: Diabetes mellitus and primary
hypothyroidism.
Metabolism 17 (1968), 108
- Heinze, H.G., K.W. Frey, J. Klemm: Radiojodspeicherung
der euthyreoten Schilddrüse.
Ärztl. Forschung 22 (1968), 223
- Heinze, H.G., J. Beckebans, K.W. Frey, H.W. Pabst,
J. Richter, K. Schwarz, P.C. Scriba: Über die Schilddrü-
senfunktion der endemischen Struma.
Fortschr.Röntgenstr. 110 (1969), 717
- Hershman, J.M., K. Konerding: Effects of sulfonyleurea
drugs on the thyroid and serum protein
binding of thyroxine in the rat.
Endocrinology 83 (1968)

- Hershman, J.M., T.J. Crane, J.A. Colwell: Effect of sulfonyurea drugs on the binding triiodothyronine and thyroxine to thyroxine-binding globulin.
J.clin.Endocr. 28 (1968), 1605
- Hunton, R.B., M.V. Wells, E.W. Skipper: Hypothyroidism in diabetics treated with sulphonylurea.
Lancet 1965 II, 449
- Inada, M., I. Okabe, Y. Kazama, H. Takayama, T. Nakagawa, K. Torizuka: Thyroxine turnover and transport in diabetes mellitus.
J.clin.Endocr. 36 (1973), 590
- Ingbar, S.H., L.E. Braverman, N.A. Dawber, G.Y. Lee: A new method for measuring the free thyroid hormone in human serum and an analysis of the factors that influence its concentration.
J.clin.Invest. 44 (1965), 1679
- Irvine, W.J., B.F. Clarke, L. Scarth, D.R. Dullen, L.J.P. Duncan: Thyroid and gastric autoimmunity in patients with diabetes mellitus.
Lancet 1970 II, 163
- Joslin, E.P., F.H. Lahey: Diabetes and hyperthyroidism.
Amer.J.med.Sci. 176 (1928), 1
- Kellen, J.: Über Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels bei erhöhter Tätigkeit der Schilddrüse.
Z.ges.inn.Med. 11 (1956), 802
- Landgraf, R.: Schilddrüsenfunktionsdiagnostik unter besonderer Berücksichtigung der Bestimmung der Bindung von l-Triiodthyronin an Serumproteine mittels Dextrangelfiltration.
Inaug.Diss. München 1966

- Landing, B.H., M.D. Pettit, R.L. Wiens, H. Knowles, G.M.
Guest: Antithyroid antibody and chronic
thyroiditis in diabetes.
J.clin.Endocr. 23 (1963), 119
- Londong, V., K. Blumberg, F. Erhardt, O.A. Müller, R.C.
Pickardt, P.C. Scriba, K.v. Werder, P. Dieterle: Hemmung
der TSH-Sekretion durch Hypoglykämie.
Verh.ötsch.Ges.inn.Med. 79 (1973), 1235
- Malins, J.: Clinical diabetes mellitus.
London, Eyre & Spottiswoode 1968
- Maret, L., P. Berthaux: Les anticorps antithyroglobuline
chez les diabetiques ages.
Rev.franc.Geront. 11 (1965), 7
- McGavack, T.H., W. Seegers, H. Haar, V. Erk: Some clinical
experiences with the arylsulfonyleureas
in the management of diabetes mellitus.
Metabolism 5 (1956), 919
- McGavack, T.H., W. Seegers, H.O. Haar, J. Enzinger,
V. Erk: Thyroid function of diabetic patients
as influenced by the sulfonyleureas.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 71 (1957), 268
- McGavack, T.H., W. Seegers, H. Haar, E. Vernon: The
influence of carbutamid on thyroid
function in older men and women with
diabetes mellitus.
Diabetes 6 (1957), 80
- Means, J.H., L. DeGroot, J.B. Stanbury: The thyroid and
its diseases, 3rd ed. New York:
McGraw Hill Book Co. 1963
- Mehnert, H., H. Förster: Stoffwechselkrankheiten
Thieme, Stuttgart 1970

- Miller, W.L., W.E. Dulin: Orinase, a new oral hypoglycemic compound.
Science 123 (1956), 584
- Moore, J.M., M.B. Glass, J. McE. Neilson: Antibodies to gastric mucosa and thyroid in diabetes mellitus.
Lancet 1963 / II, 645
- Murphy, B.E.P., C.J. Pattee: Determination of thyroxine utilizing the property of protein-binding.
J.clin.Endocr. 24 (1964), 187
- Nagajima, H., M. Kuramochi, T. Horiguchi, S. Kubo: A new and simple method for the determination of thyroxine in serum.
J.clin.Endocr. 26 (1966), 99
- Nerup, J., C. Binder: Thyroid, gastric and adrenal autoimmunity in diabetes mellitus.
Acta endocr. 72 (1973), 279
- Nikkilä, E.A., Th. Jakobson, S.G. Jokipii, K. Karlsson: Thyroid function in diabetic patients under long term sulfonurea treatment.
Acta endocr. (Kbh.) 33 (1960), 623
- Oberdisse, K., H. Blank, K. Hüter: Die Erfassung prädiabetischer Zustände.
Klin.Wschr. 40 (1962), 446
- Oberdisse, K., E. Klein: Die Krankheiten der Schiladrüse.
Thieme, Stuttgart, 1967
- Odell, W.D., J.F. Wilber, R. Utiger: Studies of thyrotropin physiology by means of radioimmunoassay.
Recent Progr. Hormone Res. 23 (1967), 47

- Oddie, T.H., D.A. Fischer: Protein-bound iodine level during childhood and adolescence.
J.clin.Endocr. 27 (1967), 89
- Perlman, L.V.: Familial incidence of diabetes in hyperthyroidism.
Ann.intern.Med. 55 (1961), 796
- Pettit, M.D., B.H. Landing, G.M. Guest: Antithyroid antibody in juvenile diabetics.
J.clin.Endocr. 21 (1961), 209
- Pickardt, C.R., W. Geiger, R. Fahlbusch, P.C. Scriba: Stimulation der TSH-Sekretion durch TRF-Belastung bei hypothalamischen und hypophysären Krankheitsbildern.
Klin.Wschr. 50 (1972^a), 42
- Pickardt, C.R., K. Horn, P.C. Scriba: Moderne Aspekte der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik.
Internist 13 (1972^b), 133
- Pirart, J.: Action Diabetogene de la thyroïde.
Ann.Endocr. (Paris) 62, (1965), 27
- Portioli, I., F. Rocchi: Sulfonylureas and hypothyroidism.
Lancet 1969 / I, 681
- Raptis, S., G. Rothenbuchner, W. Czaja, K.E. Schröder, U. Loos, J. Birk: The influence of long-term treatment with glibenclamid on functions of the pituitary-thyroid system in the diabetic.
Diabetologia 10 (1974), 398
- Renol, A.E., A.J. Winegrad, E.R. Froesch, G.W. Thorn: Studies on the site of action of the arylsulfonylureas in man.
Metabolism 5 (1956), 757

- Richter, J., J. Beckebans, K.W. Frey, K. Schwarz,
P.C. Scriba: Schilddrüsenfunktion bei sog.
euthyreoter Struma.
Münch.med.Wschr. 109 (1967), 2625
- Rinkoff, S., J.R. Rossman, M. Spring: Treatment of
hyperthyroidism with radioiodine:
Clinical evaluation of 142 cases.
New York J.Med. 54 (1954), 2470
- Root, H.F., R.F. Bradley: Clinical disorders of the glands
of internal secretion complicating
diabetes.
In: The treatment of diabetes mellitus,
10th ed. Eds.: E.P. Joslin and H.F. Root
Philadelphia, Lea & Febiger 1959
- Rose, H.G.: Abnormal kinetics of thyroxine
metabolism in diabetic patients.
Diabetes 11 (1962), 192
- Schemmel, K., H.G. Lahrtz, K. Leybold, E. Haupt, W. Eicken-
busch: Der Einfluß von Tolbutamid auf die
Bindungskapazität von Serumeiweiß für
131-J-Thyroxin, 131-J-Insulin und
Cortisol.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 75 (1969), 782
- Schieche, M., R. Reistel: Schilddrüsenfunktion bei Diabe-
tikern.
Z.ges.inn.Med. 24 (1969), 307
- Schöffling, K.: Der natürliche Krankheitsverlauf des
Diabetes mellitus.
21. Dtsch.Kongr.ärztl.Fortbildung.
Berlin, 23.-28.5.1972
- Scriba, P.C.: Schilddrüsenkrankheiten. In: Endokrino-
logie für die Praxis, Teil I.
München: J.F. Lehmanns 1971

- Scriba, P.C., H.G. Heinze, R. Landgraf, K.W. Frey,
K. Schwarz: Untersuchungen über die Schilddrüsen-
funktion mit Bestimmungen des Verhält-
nisses von sogenanntem freiem zu
proteingebundenem Trijodthyronin im
Serum mittels Dextrangelfiltration.
Verh.dtsch.Ges.Inn.Med. 71 (1965), 328
- Scriba, P.C., H.G. Heinze, R. Landgraf, K.W. Frey,
K. Schwarz: Klinische Bedeutung der Bestimmung der
Bindung von Trijodthyronin an Serum-
proteine mittels Dextran-Gel-Filtration.
Klin.Wschr. 44 (1966), 131
- Scriba, P.C., J. Richter, K. Horn, J. Beckebans,
K. Schwarz: Zur Frage der Schilddrüsenfunktion
bei Adipositas.
Klin.Wschr. 45 (1967), 323
- Seegers, W., T.H. McGavack, H. Haar, V. Erk, B. Spellens:
Influence of the arylsulfonylureas on
thyroid funktion in older diabetic men
and women.
J.Amer.Geriatr.Soc. 5 (1957), 739
- Sendrail, M., A. Bru, C. Blum: L'insulin, hormone de
stimulation thyroïdienne en physiopatho-
logie humaine.
Ann.Endocr. (Paris), 29 (1968), 681
- Serif, G.S., K. Sihotang: Thyroid iodine metabolism in
the alloxanized Rat.
Proc.Soc.exp.Biol.(N.Y.) 109 (1962), 950
- Simkins, S.: Antihydroglobulin antibodies in diabe-
tes mellitus.
Diabetes 17 (1968), 136

- Skinner, N.S., R.L. Hayes, S.R. Hill: Studies on the use of chlorpropamide in patients with diabetes mellitus.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 74 (1959), 830
- Slavnov, V.N., A.S. Yefimov, Z.H.B. Shevchenko: Role of metabolic disorders of thyroid hormones in the pathogenesis of diabetes mellitus.
Endokrinologie 63 (1974), 225
- Stötter, W., W. Creutzfeld: Die Harnzuckerausscheidung unter Cortison bzw. Prednisone und D 860.
Dtsch.med.Wschr. 81 (1957), 840
- Wahner, H.W., R.F. Emslander, C.A. Gorman: Thyroid overactivity and TBG deficiency simulating T_3 hyperthyroidism.
J.clin.Endocr. 33 (1971), 93
- Weinstein, A.: Diabetes mellitus and myxoedema.
Bull.Johns Hopk.Hosp. 51 (1932), 27
- Werner, C.S.: The thyroid.
2nd ed. New York: Harper & Row, 1962
- West, K.M., J.M. Kalbfleisch: Glucose tolerance, nutrition and diabetes in Uruguay, Venezuela, Malaya and East Pakistan.
Diabetes 15 (1966), 9
- Wilder, R.M.: Hyperthyroidism, myxedema and diabetes.
Arch.intern.Med. 38 (1926), 736.

Lebenslauf

Am 22. April 1949 wurde ich als erstes Kind des Schachtmeisters Bernhard Reichl und seiner Ehefrau Erna, geb. Gottschling, in Grubhof im Landkreis Passau geboren.

Im Juni 1969 legte ich am Gymnasium Deggendorf die Reifeprüfung ab.

Nach Ableistung des 15-monatigen Wehrdienstes in Freyung, Ulm und München begann ich im Wintersemester 1970/71 an der Ludwig Maximilians-Universität in München das Medizinstudium.

Im Oktober bestand ich vor dem Prüfungsausschuß der Universität München die ärztliche Vorprüfung.

In den klinischen Semestern studierte ich weiterhin in München und werde mich hier im September 1976 voraussichtlich der ärztlichen Prüfung unterziehen.

Ich bin verheiratet und habe einen Sohn.

... 10 / 1 / 1

